Klimik Dergisi 2021; 34(2): 129-37

ÖZGÜN ARAŞTIRMA ORIGINAL ARTICLE

Kafa Tabanı Osteomyelitleri ve Uzun Dönem Sonuçları

Skull Base Osteomyelitis and Long Term Outcome

Seniha Başaran[1], Oğuz Evlice[2], Aysun Benli[1], Serap Şimşek-Yavuz[1], Atahan Çağatay[1], Oral Öncül[1], Halit Özsüt[1], Haluk Eraksoy[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; [2]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kafa tabanı osteomyeliti (KTO) nadir görülen, ancak hayatı tehdit eden ciddi bir infeksiyondur. Bu çalışmada çoğu komplike KTO hastalarının tanısı, tedavisi ve uzun dönem sonuçlarının infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji (İHKM) bakış açısıyla irdelenmesi amaçlandı.

Yöntemler: 2012-2019 yılları arasında kliniğimizde yatarak tedavi edilen KTO tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait epidemiyolojik, klinik, radyolojik ve biyokimyasal veriler tanı ve varsa tedavi sonunda kaydedildi. Sekelli ve sekelsiz iyileşen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 16 KTO olgusunun yaş ortalaması 66 olup, %75'i erkekti, %87.5'inde diabetes mellitus tanısı vardı. Hastaların %75'inde kafa çifti tutulumu olup, %56.3'ü vasküler veya dura tutulumuyla komplike olan olgulardı. En sık üreyen etken *P. aeruginosa*, ikinci sıklıkta stafilokoklar ve üçüncü sırada *Candida* spp'ydi. Hastaların %81.2'si anti-*Pseudomonas,* %43.7'si ilave glikopeptid, %56'sı antifungal tedavi aldı. Yirmi dört aylık takipte %46.7 oranında sekel saptandı. Kalıcı sekel için hipertansiyon (p=0.041), şikayet süresi (p=0.003), kafa tabanı kemiklerin iki taraflı tutulumu (p=0.001), vasküler tromboz/inflamasyon veya dura tutulumu (p=0.007), daha önce farklı merkezde cerrahi müdahale yapılmış olması (p= 0.041) ve tedavi sonu eritrosit sedimantasyon hızı (ESR)'nın yüksekliği (p=0.014) risk faktörü olarak tanımlandı. Hastane içi mortalite yoktu.

Sonuçlar: KTO yaşlı, diyabetik erkekleri daha fazla etkilemekte ve hastaların yarısında önemli sekellere neden olmaktadır. Anti-*Pseudomonas* ajanlara yanıtsız olgularda tedaviye ampirik antifungal eklenmesi klinik yanıt sağlayabilmektedir. Tanı ve tedavisi gecikmiş, bilateral, vasküler veya dura tutulumuyla seyreden ve tedavi sonunda ESR'si yüksek olan KTO olgularında kalıcı sekeller daha çok görülmektedir. Tedavi yanıtı ve süresinin değerlendirilmesinde ESR kullanılabilir. KTO olgularının takip ve tedavisinin, konusunda deneyimli cerrahların desteğiyle İHKM uzmanları tarafından yapılması, klinik sonuçlarının olumlu sonuçlanmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Kafa tabanı osteomyeliti, *Pseudomonas aeruginosa*, antifungal tedavi

ABSTRACT

Objective: Skull base osteomyelitis (SBO) is a rare, life-threatening infection and frequently followed and treated by otolaryngologists previously. In this study, we analyzed the diagnosis, treatment and long-term outcomes of SBO from the perspective of infectious diseases and clinical microbiology (IDCM).

Methods: Hospitalized patients with SBO between 2012-2019 were evaluated retrospectively. Epidemiological, clinical, laboratory data of the patients were recorded. The patients who recovered with and without sequelae were compared.

Results: The mean age of 16 SBO cases was 66 years, 75% of them were male and 87.5% had diabetes mellitus (DM). Cranial nerve and vascular/dural involvement were present in 75% and 56.3% of them, respectively. The most common isolated microorganism were *P. aeruginosa,* staphylococci and *Candida* spp. 81.2%, 43.7%, and 56% of the patients received anti-pseudomonal antibiotics, additional glycopeptide and additional antifungal drugs, respectively. The sequelae rate was 46.7% in a 24-month follow-up. Hypertension (p=0.041), duration of complaints (p=0.003), bilateral involvement of skull base (p=0.001), vascular thrombosis/inflammation or dural involvement (p=0.007), previous surgical intervention (p=0.041) and elevated ESR at the end of treatment (p=0.014) were defined as risk factors for permanent sequelae. There was no in-hospital mortality.

Conclusions: SBO mainly affects older male patients with DM and causes significant sequelae in half of them. In the cases unresponsive to anti-pseudomonal agents, the addition of antifungal therapy empirically may provide a clinical response. Permanent sequelae are more common in cases with delayed diagnosis/treatment, bilateral, vascular or dural involvement, and elevated ESR at the end of treatment. ESR can be used to determine the treatment response and duration. The follow-up and treatment of SBO cases by IDCM with the support of experienced surgeons may contribute to the positive clinical results.

Keywords: Skull base osteomyelitis, *Pseudomonas aeruginosa*, antifungal therapy

Cite this article as: Başaran S, Evlice O, Benli A, et al. [Skull base osteomyelitis and long term outcome]. Klimik Derg. 2021; 34(2): 129-37. Turkish.
Sorumlu Yazar / Correspondence: Seniha Başaran, **E-posta / E-mail:** senihabasaran@yahoo.com, **Geliş / Received:** 14 Haziran / June 2021; **Kabul / Accepted:** 18 Ağustos / August 2021; **Yayın Tarihi / Published:** 27 Ağustos / August 2021, **DOI:** 10.36519/kd.2021.3897

GİRİŞ

Kafa tabanı osteomyeliti (KTO), sıklıkla yaşlı ve diyabetik hastalarda ortaya çıkan, hayatı tehdit eden ciddi bir infeksiyondur. İnfeksiyonun kaynağına göre farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. Tipik formu, malign otitis eksternanın bir komplikasyonu olarak gelişir. Bu formda öncelikle temporal, ardından sfenoid ve oksipital kemik etkilenir. Sinüs kaynaklı veya kaynağı belirlenemeyen santral ya da atipik KTO formlarında ise öncelikle sfenoid ve oksipital kemiğin klivus bölgesi etkilenmektedir (1, 2). Tipik formda infeksiyonun dış kulak yolundan Santorini fissürü ve timpanomastoid sütür hattı aracılığıyla kafa tabanına yayılması söz konusuyken, atipik veya santral formda sinüslerden komşuluk yoluyla yayılım olabileceği bilinmektedir; bu atipik formda, kaynak bulunamayan hastalar da olabilmektedir (1, 3). En sık *Pseudomonas aeruginosa*, ikinci sırada *Staphylococcus aureus* etken olarak bildirilirken koagülaz-negatif stafilokoklar, diğer Gram-negatif çomaklar, *Candida* sp. ve *Aspergillus* sp. de etkenler arasında yer almaktadır (4-7). Etken saptandığında uygun antibiyotik seçimi yapmak mümkünken, etkenin saptanamadığı olgularda uygun tedaviyi, yanıtsızlık ve progresyon gösteren durumlarda doğru tedavi stratejilerini belirlemek zordur.

Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle bilgilerin çoğu olgu serilerinden elde edilmektedir. Son dönemde tanı ve takipte görüntüleme yöntemleri hakkında çok sayıda veri paylaşımı yapılırken, tedavi alanında elde edilen bilgiler sayesinde uzun süreli antibiyotik kullanımının cerrahiye tercih edilmesi gerektiği görüşü ağırlık kazanmıştır (8, 9). Bu çalışmada hastanemizde yatırılarak takip edilen komplike olmuş KTO hastalarının tanısı, tedavisi ve uzun dönem sonuçlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

2012-2019 yılları arasında kliniğimizde yatırılarak tedavi edilen KTO tanısı almış yetişkin hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane otomasyon sisteminden yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, geçirdiği baş-boyun bölgesi ameliyatları, başvuru şikayeti ve tanıya kadar geçen süre, yatışında ve taburcu olurken bakılan total lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) (tedavi başlangıcı ve sonundaki değeri) ve HbA1c değeri, infeksiyonun etkilediği kemik, sinir, vasküler yapı ve dura tutulumu, tanı veya tedavi amaçlı yapılan cerrahi girişim, tanı ve takipte kullanılan görüntüleme yöntemleri, kültürde değerlendirilen klinik örnek, etkenin türü, verilen antibiyotik tedavisi ve süresi (parenteral/oral), hastane içi mortalite bilgileri kaydedildi. Ayrıca idame tedavisi ve takipte kullanılan görüntüleme yöntemleri ile ilgili bilgiler poliklinik dosyalarından ve hastaların son durumları (mortalite/sekel) ile ilgili bilgiler, telefonla hasta veya hasta yakınlarından elde edildi. Tedavide kullanılan antibiyotiklerden en az 2 hafta süreyle verilmiş olanları kaydedildi. Hastanın hastaneye başvurusunda olan veya yatışında gelişen şikayetlerinin olmaması sekelsiz iyileşme, şikayeti devam eden veya hastalıkla ilişkilendirilebilecek tüm kalıcı şikayetler (işitme kaybı, dengesizlik, baş ağrısı, kulak ağrısı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı gibi) sekel olarak kaydedildi. Komorbiditeler, şikayet süresi, önceki ve son tedavi sırasındaki cerrahi girişimler, kafa çifti tutulumu, vasküler tutulum/tromboz veya dura tutulumu, bilateral tutulum, infeksiyon etkeni, başlangıç ve parenteral tedavi sonu akut faz reaktanları ile tedavi sonu ESR değeri, tedavi süreleri ve takipte kalma süresinin sekel ile ilişkisi araştırıldı. Hastaların takip ve çalışmanın yapıldığı sırada hasta mortalite verileri kaydedildi.

Sekelli ve sekelsiz iyileşen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılmasında kategorik değişkenleri için ki kare veya Fisher'in kesin testi, sürekli değişkenler için Student'ın t testi veya Mann-Whitney U testinden uygun olanlar kullanıldı.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2021/97, Tarih: 22/01/2021).

BULGULAR

Bu çalışmaya 2012-2019 yılları arasında KTO tanısıyla toplam 16 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 66 (56-77) olup 12 (%75)'si erkekti. En sık eşlik eden hastalık diabetes mellitus (14/16), hipertansiyon (9/16), kronik böbrek yetmezliği (3/16) ve koroner arter hastalığıydı (3/16). Diabetes mellitus tanısı olmayan hastalardan birinin daha önce geçirilmiş kraniyal cerrahi öyküsü, diğerinin ise hipertansiyon tanısı vardı.

Başvuru aşamasında tüm hastalarda baş ve/veya kulak ağrısı, yarısında (8/16) ise kulak akıntısı şikayeti vardı. Diğer en sık şikayetler işitmede azalma (7/16), yüz felci (4/16), yutma güçlüğü (4/16) ve dengesizlikti (3/16). Daha az görülen şikayetler ise baş dönmesi (2/16), ses kısıklığı (2/16), kilo kaybı (2/16), göz kapağının düşmesi (1/16), konuşma bozukluğu (1/16) ve yüzde uyuşmaydı (1/16). En uzun şikayet süresi 2 ve 6 yıl olan iki hastayı hariç tuttuğumuzda ortalama süre 5 aydı (1-9 ay).

On üç hasta otojenik, 2 hasta sinüs (biri sfenoid sinüs cerrahisi sonrası) kaynaklı ve 1 hasta oksipital kemik cerrahi zemininde gelişen KTO'ydu. Hastaların 8'inde bilateral, 5'inde sol, 3'ünde ise sağ taraf tutulumu vardı. En çok etkilenen kemikler sırasıyla; temporal (mastoid (14/16), petröz (11/16), oksipital (klivus (11/16), sfenoid (ala majör (5/16), ala minör (1/16), etmoid (2/16), C1 ve C2 vertebra (1/16) idi. Vasküler komplikasyon olan 4 hastanın 3'ünde juguler ven inflamasyon/trombozu±sigmoid sinüs trombozu ve 1'inde kavernöz sinüs trombozu saptandı. Bir hastanın internal karotis arteri, bilateral oblitere ve inflameydi. Dura tutulumu, 5 hastada eşlik etmekteydi.

On hastada birden fazla, 2 hastada tek kafa çifti tutulumu olup, 4 hastada ise tutulum yoktu. En çok tutulan VII. (12/16) ve X. (6/16) kafa çiftiydi. Hastane yatışı süresince fasiyal paralizide gerileme olmazken, uzun dönem takipte ise (en az 2 yıl sonra) %75'inin gerilediği görüldü. İki hastada, yatışları sırasında var olan ve bir hastanın servis takibinde gelişen yutma güçlüğü nedeniyle beslenme nazogastrik sonda ile sağlandı. Hastane yatışı sırasında tümünde oral beslenmeye geçilebildi. Hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri Tablo 1'de verildi.

Hastaların biyokimyasal değerlerine bakıldığında; hastane yatışında kanda ortalama lökosit sayısı 9162 /mm^3 (4300-13 600), ortalama CRP 47 mg/L (8-134), ortalama ESR 87 mm/saat (46-127) ve verisi olan 12 hastanın ortalama HbA1c'si %7.8 (5.8-11.7) olarak saptandı. Taburculuk sırasında kanda ortalama lökosit sayısı 6056 /mm^3 (3300-10 900), serum CRP 12 mg/L (0.7-32), ESR 54 mm/saat (5-109) iken; tedavisi sonlandırılan 13 hastanın ortalama ESR'si 26 (2-54) olarak saptandı. Taburculuk sonrası hastaların hepsinde lökosit, CRP ve bir hasta dışında ESR değerinde azalma saptanırken, ESR değeri yükselen hastanın 5 ay içinde progresyonla yeniden yatışı yapıldı.

Tanıda, en sık %87.5 (14/16) magnetik rezonans (MR) ve %81.2 (13/16) bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılırken, hastaların %43.8'inde bunlara ek olarak nükleer görüntüleme yöntemleri de (5 hastada işaretli lökosit sintigrafisi, 2 hastada PET BT) kullanıldı. Tedavinin sonlandırma aşamasında hastaların %56.3 (9/16)'ünde görüntüleme (6 hastada MR, 3 hastada işaretli lökosit sintigrafi) yapılabildi. Tedavi sonrası kontrol görüntülemesi olan 6 hastanın 3'ünde tam regresyon, 3'ünde ise operasyon sekeli vardı.

Merkezimize başvurmadan önce tüm hastalar daha önce farklı merkezlerde değerlendirilmişti. Hastaların 13 (%81.3)'üne topikal, oral ve/veya parenteral antibiyotik tedavisi (antibiyotik adı ve süreyle ilgili net bilgi yok) ve 6 (%37.5) hastaya mastoidektomi ± fasiyal dekompresyon uygulanmıştı. Yatışı sırasında 6/16 (%37.5) hastaya sadece örnekleme amacıyla cerrahi işlem yapılırken, 4 (%25) hastaya tedavi amaçlı radikal mastoidektomi (ikisi daha önceki merkezde cerrahi uygulanan) yapıldı.

Etkenin saptanabilmesi için 17 atak sırasında; 8 atakta kulak sürüntüsü ve doku örneği, 5 atakta sadece kulak sürüntüsü, 4 atakta ise sadece

Tablo 1. Kafa Tabanı Osteomyeliti Olan Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Verileri

Hasta No/Yıl	Yaş/ Cins	Eşlik Eden Hastalıklar	Şikayetler	Şikayet Süresi	Etkilenen Kemikler ve Vasküler Yapılar	Etkilenen Kafa Çifti
1/2012	70/E	Serebellum tümörü cerrahisi (52 yıl önce)	Baş ağrısı Kulak arkası akıntı Dengesizlik İşitme kaybı	6 yıl	Sol temporal kemik (mastoid, petroz apeks) Oksipital kemik C1 -C2 vertebra	-
2/2013	59/E	DM, HT, KBY, KAH	Kulak ağrısı Düşük göz kapağı Yüz felci	7 ay	Bilateral mastoid / Sol petroz apeks Sol temporomandibuler eklem Sol kavernöz sinüs trombozu	III, VII
3/2015	77/E	DM	Baş-kulak ağrısı/akıntı Yutma güçlüğü Ses kısıklığı İşitme kaybı Yüz felci	5 ay	Sol temporal kemik (mastoid, petroz apeks) Oksipital kemik (klivus sol yarı) Juguler ven inflame	VII, IX, X, XI, XII
4/2016	63/E	DM	Baş-kulak ağrısı/akıntı Ses kısıklığı Yutma güçlüğü Yüz felci	4 ay	Sağ temporal kemik (mastoid, petroz) Oksipital kemik (klivus sağ yarı)	VII, IX, X
5/2016	58/E	DM, HT	Baş-kulak ağrısı/akıntı Konuşma bozukluğu Yutma güçlüğü Kilo kaybı Dengesizlik Yüz felci	9 ay	Sol temporal kemik (mastoid, petroz) Oksipital kemik (klivus sol yarı) Sigmoid sinüste tromboz Juguler ven trombozu	VI, VII, VIII, X
6/2016	61/E	DM	Baş-kulak ağrısı/akıntı Kulakta akıntı Yüzde uyuşma Yutma güçlüğü Yüz felci	6 ay	Bilateral temporal kemik (mastoid, petroz) Oksipital kemik (klivus) Sağ sfenoid kemik (ala majör) Dura mater	III, IV, VI, VII, IX, X, XII
7/2016	68/K	HT	Baş ağrısı Kilo kaybı	7 ay	Sfenoid, maksiller ve etmiod sinus Dura mater	V, VII, VIII
8/2017	76/E	DM, HT	Baş-kulak ağrısı/akıntı Yüz felci	3 ay	Sol temporal kemik (mastoid, petroz apeks)	VII, X
9/2017	59/E	DM, HT Sinüs cerrahisi (3 ay önce)	Baş-kulak ağrısı	3 ay	Sağ sfenoid kemik (ala majör, ala minör) Sağ etmoid sinüs Sağ temporal kemik (petroz apeks) Oksipital kemik (klivus sağ yarı)	-
10/2018	56/E	DM, KBY	Baş-kulak ağrısı/akıntı İşitme kaybı Yüz felci	4 ay	Sol temporal kemik (mastoid, petroz) Sol sfenoid ala majör Oksipital kemik (klivus sol yarı)	VII
11/2018	64/K	DM, HT, KBY	Baş ağrısı İşitme kaybı Yüz felci	6 ay	Bilateral temporal kemik (mastoid, petroz) Oksipital kemik (klivus)	III, VII
12/2018	65/E	DM, KAH	Baş-kulak ağrısı İşitme kaybı	1 ay	Sağ temporal kemik (mastoid)	-
13/2018	72/K	DM, HT	Baş-kulak ağrısı Bilateral işitme kaybı Denge bozukluğu Yüz felci	2 yıl	Bilateral temporal kemik (mastoid) Sağ parietoksipital alanda dura tutulumu / Pakimenenjit	VII, VIII
14/2019	69/E	DM	Baş-kulak ağrısı/akıntı Baş dönmesi Yüz felci	3 ay	Sağ temporal kemik (mastoid, petroz) Sağ sfenoid kemik (ala majör) Oksipital kemik (klivus sağ yarı) Sağ ramus mandibula/zigomatik Dura tutulumu	VII

(Tablo 1'in devamıdır.)

15/2019	70/K	DM, HT	Kulak ağrısı/akıntı Yüz felci	9 ay	Bilateral temporal kemik (mastoid) Oksipital kemik (klivus, kondil) Sağ- sol ICA oblitere	VII, X
16/2019	69/E	DM, HT, KAH	Kulak ağrısı Bilateral işitme kaybı Baş dönmesi	4 ay	Bilateral temporal kemik (mastoid) Oksipital kemik (klivus) Dura tutulumu	-

DM: Diabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **ICA:** İnternal karotis arteri

doku örneği kültürü yapıldı. Kulak sürüntüsü ve doku örneklerinin ikisinin de değerlendirildiği 7 atakta kültür sonuçları uyumsuzdu; bir atakta üreme olmadı. Kulak sürüntüsü yatış öncesi veya sırasında alınırken, doku örneklerinin daha geç elde edilmesi nedeniyle örnekler arası zaman ve antibiyotik kullanım farkı vardı. Sadece kulak sürüntü kültürü olanların tümünde *P. aeruginosa* üredi. En sık üreyen etken *P. aeruginosa* (7/17), ikinci sıklıkta stafilokoklar (5/17) ve üçüncü sırada *Candida* sp. (3/17) ve *Corynebacterium* sp. (3/17) yer aldı. *P. aeruginosa* suşlarının 4 (%57)'ü tüm anti-*Pseudomonas* antibiyotiklere duyarlıyken, 2 (%28.6)'si çoğul dirençliydi (sadece kolistine 1, sadece kolistin ve seftazidime duyarlı 1 suş). Doku kültüründe üreme olmayan ancak patoloji değerlendirmesinde mantar hifleri olan ve sürüntü örneğinde *A. fumigatus* üreyen iki hastanın kan galaktomannan değerleri pozitifti.

Hastaların %81.2 (13/16)'si anti-*Pseudomonas* (%53.8 kültüre dayalı) ve %43.7'si ilave olarak glikopeptid tedavisi aldı. Kanıtlı mantar infeksiyonu olan 5 hasta ve anti-*Pseudomonas* ve glikopeptid tedavisine rağmen klinik yanıt sağlanamayan 4 hasta olmak üzere ampirik antifungal eklenmesi ile hastaların %56'sı antifungal tedavi aldı. Ampirik antifungal tedavi eklenen tüm hastalarda klinik ve radyolojik cevap sağlandı. Parenteral tedavi süresi ortalama 9.7 (6-12) hafta, oral süpresyon tedavi süresi ise ortalama 12.6 (5-24) aydı. Takibe gelen hastaların ortalama takipte kalma süresi 20.5 (2-48) aydı. Hastaların tedavi ve takip verileri Tablo 2'de verildi.

Yedi hasta, yatışları sırasında antibiyotik tedavisine ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi aldı. Tüm hastalar baş ağrıları nedeniyle algoloji ve psikiyatri uzmanları tarafından değerlendirildi. Tüm hastaların ağrı kontrolünde opioid analjezikler kullanıldı.

Tedavi sonrası hastaların %53.3'ünde sekelsiz tam iyileşme sağlanırken diğerlerinde ise işitme kaybı, dengesizlik, fasiyal paralizi gibi kalıcı sekellerin varlığı saptandı (ölen bir hastanın yakınlarına ulaşılamadığı için bilgi edinilemedi). Kalıcı sekel için risk faktörlerine bakıldığında hipertansiyon (p=0.041), şikayet süresi (p=0.003), kafa tabanı kemiklerin iki taraflı tutulumu (p=0.001), vasküler tromboz/inflamasyon veya dura tutulumu (p=0.007), daha önce farklı merkezde cerrahi müdahale yapılmış olması (p=0.041) ve tedavi sonu sedimantasyon değerinin yüksekliği (p=0.014) anlamlı olarak saptandı (Tablo 3).

Hastanede yatarken hiçbir hastada mortalite saptanmadı. Çalışma sırasında saptanan 5 ölümden sadece biri 7 yıl sonra hastalık nüksü nedeniyle gerçekleşti; diğerleri 6 ay ile 5 yıl içinde gerçekleşmiş olup hastalıkla ilişkisizdi. Yirmi dört aylık takip sürecinde, KTO'yla ilişkisiz 3 ölümün (hastalıkla ilişkisiz mortalite %18.7) gerçekleştiği görüldü.

İRDELEME

Nadir görülen görülen KTO'nin yüksek morbidite ve mortalite oranı, doğru antibiyotik ve cerrahi tedavi yaklaşımlarıyla değiştirilebilir. Daha önce yayımlanmış olgu serilerinde olduğu gibi çalışmamızda KTO olguları sıklıkla otojenik kaynaklı (%81) ve yaşlı erkeklerde oluşmaktaydı; en sık risk faktörü hastaların % 87.5'inde tanımlanan diabetes mellitustu (10, 11). Literatürde bildirilen otojenik kaynaklı KTO olgularında olduğu gibi hastalarda en sık baş ve/veya kulak ağrısının yanı sıra kulak akıntısı şikayeti vardı ve en çok VII. kafa çifti etkilenmişti (12, 13). Hastalarda hastane yatış sürecinde fasiyal paralizide bir gerileme olmazken, 24 aylık takip sonrası %75'inde gerileme sağlanmıştı. Oysa Jung ve ark.'nın 32 hastalık serisinde ortalama 115 günlük tedavi ve 11 aylık takibin sonunda fasiyal paralizide % 42.9 kısmi veya tam iyileşme bildirilmiştir (13). Hastalarımızda daha yüksek oranda iyileşme olmasının, antimikrobik tedavinin daha uzun (en az 360 gün) sürdürülmesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Kafa çifti tutulumları bazı olgularda ilk bulgu olarak saptanabilirken sıklıkla hastalığın progresyonuna işaret etmektedir (9, 14). Kafa çiftlerinin etkilenmesi kötü prognozla ilişkilendiren çalışmalar olduğu gibi, etkisi olmadığını gösterenler de bulunmaktadır (11, 12, 14). Yedinci sinir en sık ve ilk tutulan kafa çifti olup, aynı zamanda en geç düzelen veya kalıcı hasar bırakan kafa çifti tutulumudur. Bunun nedenleri olarak, bu sinirin kemikte katettiği yolun uzun olması, daha büyük alanının infeksiyondan etkilenmesi ve infeksiyondan ilk etkilenen olması nedeniyle daha uzun süre inflamasyona ve bakteriyel toksinlere maruz kalması olarak gösterilmektedir. Bunun yanı sıra alt kafa çiftleri olan IX, X, XI ve XII tutulumunda ise tedaviye daha hızlı yanıt alındığı ve tama yakın iyileşme sağlanabildiği bildirilmektedir (14). Bu bilgiyle uyumlu olarak çalışmamızda da IX. sinir tutulumu sonucu yutma güçlüğü gelişen ve nazogastrik tüple beslenmesi sağlanan 3 hastanın tedavisinde hızlı yanıt alındı ve hepsinde de taburcu olmadan oral beslenmeye geçilebildi. Hastaların yarısından fazlası (%56.3) vasküler veya dura tutulumuyla da komplikeydiler. İlginç olarak dura tutulumu olan hastalarımızın tamamı, %60'ı kanıtlı olmak üzere antifungal tedavisi almıştı. Dura tutulumun belirli bir etkenle ilişkili olduğu söylenemez, ancak hastalarımızda antifungal tedavinin başlanmasına kadar uzun bir sürenin geçmesinin hastalığın progresyonuna neden olarak ortaya çıkmış olması muhtemeldir. Komplike olgulardan pakimenenjiti olan ve 2 yıl sonra farklı nedenle öldüğü saptanan hasta hariç, klinik ve radyolojik yanıta göre 5-15 ay gibi değişen sürelerde süpresyon tedavisi ile en az 2, en çok 5 yıl takip edilmiş olan bu hastalarda ölüm gözlenmedi. Uzun süreli tedavinin bu hastaların sağkalımına katkı sağladığı düşünüldü.

Tanıda, %87.5'inde MR ve %81.3'ünde BT, %43.8 'inde ise işaretli lökosit sintigrafisi ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) veya pozitron emisyon tomografi (PET)-BT ek olarak kullanıldı. KTO tanısında, doku tutulumun yaygınlığını iyi gösteren MR ve geç dönemde kemik defektini gösteren BT rutin olarak en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bunların yanı sıra üç fazlı kemik Tc99m metilen difosfonat (MDP) sintigrafisi BT'den daha erken dönemde kemikteki aktiviteyi gösterir, SPECT ile birleştirildiğinde duyarlılığı %100'e çıkmaktadır. Tanı anında yüksek sedimantasyon, normal lökosit ve CRP değerleri bildiren çalışmaların aksine hastalarımızın %50'ye yakınının da lökosit sayısı ≥10 000 /µl ve bir hasta hariç tümünde CRP değeri normalin üstündeydi (ortalama 9 kat yüksek) (10, 15). Hastalarımızın tümünde, taburcu olurken lökosit, CRP ve sedimantasyon değerlerinde azalma saptanırken; ESR değerinde azalma olmayan hastanın 5 ay sonra progresyonla yeniden yatışı olan tek hasta olması manidardı. Başlangıçta yüksek değerler tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde iyi birer yol

Tablo 2. Kronik Osteomyeliti Olan Hastaların Etken, Tedavi, Sekel ve Sağkalım Verileri

Hasta No	Örnek Türü / Etken	Cerrahi Girişim	HBO	Antimikrobiyal Tedavi / Süre	Takip Süresi	Sekel/ Sağkalım
1	Cerahat- üreme yok Doku- üreme yok	**Merkezimizde** Apse drenajı Mastoidektomi	-	SAM, IV- 10 hafta **Baskılama tedavisi** AMC , PO- 12 ay	24 ay	Sekel yok **7. yılda KTO nüks sonrası ölüm**
2	Kulak sürüntüsü - *P. aeruginosa* ve *Aspergillus* sp. Kan galaktomannan (+)	**Farklı merkezde** -Mastoidektomi -N. facialis dekompresyonu	-	MER, IV - 12 hafta + L- AMP B, IV - 6 hafta **Baskılama tedavisi** CIP+AMC+POS, PO - 12 ay	16 ay	Dengesizlik **5. yılda ölüm (KTO ile ilişkisiz)**
3	Kulak sürüntüsü - *P. aeruginosa*	-	Evet	CAZ+CIP, IV- 12 hafta **Baskılama tedavisi** CIP, PO - 12 ay	26 ay	Sekel yok Sağ / 5. yıl
4	Kulak sürüntüsü - *P. aeruginosa*	-	-	CAZ+CIP, IV- 8 hafta **Baskılama tedavisi** CIP, PO - 12 ay	2 ay	Sekel yok Sağ / 5. yıl
5	Kulak sürüntüsü - *P. aeruginosa*- (sadece kolistin duyarlı)	**Farklı merkezlerde** -Radikal mastoidektomi - N. facialis dekompresyonu	-	KOL + MER, IV – 4 hafta KOL + CIP, IV - 4 hafta **Baskılama tedavisi yok**	48 ay	Sol kulakta işitme kaybı Fasiyal paralizi Dengesizlik (destekle yürüyor) Sağ / 5. yıl
6	Kulak sürüntüsü - üreme yok Doku - üreme yok	**Farklı merkezde** -Radikal mastoidektomi	Evet	MER + CIP + TEC, IV – 11 hafta ± VOR, IV – 4 hafta **Baskılama tedavisi** CIP + VOR, PO - 5 ay + TEC, IM - 5 ay	5 ay	Sol kulak işitmiyor Sağ kulakta işitme azalmış Dengesizlik Sağ / 5. yıl
7	Doku - üreme yok Patoloji – Mantar hifleri Kan galaktomannan (+)	**Merkezimizde** Sol sfenoidektomi (örnekleme)	-	L-AMP B / VOR, IV – 2 ay **Baskılama tedavisi** VOR, PO - 12 ay	36 ay	İşitme azlığı Dengesizlik Baş ağrısı / yüzde uyuşma Sağ / 5. yıl
8	Kulak sürüntüsü - *P. aeruginosa* ve MSKNS	-	-	CAZ + CIP, IV- 6 hafta **Baskılama tedavisi** CIP, PO - 14 ay	30 ay	Sekel yok Sağ / 4. yıl
9	Doku - MSSA	**Merkezimizde** Sfenoidektomi (örnekleme)	-	SAM, IV – 2 ay **Baskılama tedavisi verilmemiş (farklı merkezde takip)**	-	Sekel yok Sağ / 3. yıl
10	Kulak sürüntüsü - MRKNS ve *Corynebacterium sp.* Doku- *Candida parapsilosis*	**Farklı merkezde** -Mastoidektomi **Merkezimizde** -Radikal mastoidektomi	Evet	CAZ + CIP + VAN, IV – 2 ay ±FLUK, IV – 6 hafta **Baskılama tedavisi** CIP + VOR, PO - 12 ay TEC, IM - 12 ay	12 ay	Sekel yok Sağ / 3. yıl
11	Kulak sürüntüsü - üreme yok Doku- MRKNS	**Merkezimizde** - Mastoidektomi (örnekleme)	-	CAZ + CIP + TEC, IV – 3 ay + L-AMP B, IV – 3 hafta **Baskılama tedavisi verilmemiş**	-	**1. yılda ölüm (KTO ile ilişkisiz)**
12	Kulak sürüntüsü - *Enterococcus sp.* Doku - *P. aeruginosa*	**Merkezimizde** -Mastoidektomi (örnekleme)	Evet	CAZ+CIP, IV- 2 ay **Baskılama tedavisi** CIP, PO - 5 ay	-	Sekel yok **6. ayda ölüm (KTO ile ilişkisiz)**
13	Kulak sürüntüsü - MRKNS, *Candida tropicalis, Corynebacterium* sp Doku- üreme yok	**Farklı merkezde** -Mastoidektomi -N. facialis dekompresyonu **Merkezimizde** - Mastoidektomi (örnekleme)	Evet	MER+VAN, IV- 4 hafta (toksisite) TGL, IV, 7 hafta + CIP, IV- 2 hafta (toksisite) +/- FLUK, IV- 7 hafta / POS, IV- 2 hafta / İstenmeyen etki nedeniyle sonlandırıldı Toplam IV tedavi süresi- 3 ay **Baskılama tedavisi** DOX, PO – 24 ay	24 ay	Total işitme kaybı Baş ağrısı (hafif) Dengesizlik **2. yılda ölüm (KTO ile ilişkisiz)**

(Tablo 2'nin devamıdır.)

14	Doku- MSKNS	**Merkezimizde** - Mastoidektomi (örnekleme)	Evet	MER + CIP, IV 5 hafta/ Klinik yanıtsızlık nedeniyle +VAN + VOR, IV- 5 hafta **Baskılama tedavisi** CIP +VOR, PO + TEC, IM - 5 ay	8 ay	Sekel yok Sağ /2.yıl
15	Doku - *P. aeruginosa* (önceki merkez) Doku - üreme yok Kulak sürüntüsü – *Corynebacterium sp.* **İkinci atak** Kulak sürüntüsü - MSKNS Doku - üreme yok	**Merkezimizde** -Sağ mastoidektomi+ Fasiyal dekompresyon +miringoplasti **İkinci atak** Sol mastoidektomi	Evet	CAZ, IV- 4 hafta + TEC, IV- 7 hafta Tedavisiz 5 ay takip **İkinci atak** CAZ+ VAN, IV - 5 hafta Klinik yanıtsızlık nedeniyle MER+TEC +VOR, IV- 7 hafta **Baskılama tedavisi** DOX+VOR, PO - 24 ay	24 ay	Dengesizlik (ara sıra) Sağ /2.yıl
16	Kulak sürüntüsü - *Candida sp.* Doku - üreme yok	**Farklı merkezde** -Sol mastoidektomi (2 yıl önce) **Merkezimizde** - Sağ radikal mastoidektomi	-	CIP+ CAZ + FLUK, IV- 11 hafta, + VAN / TEC, IV – 6 hafta **Baskılama tedavisi** TEC, IM- 6 ay + CIP+FLUK, PO - 15 ay	12 ay	Dengesizlik Aralıklı baş ağrısı Sağ /2.yıl

MSKNS: Metisiline duyarlı koagulaz negatif stafilokok, **MSSA:** Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, **MRKNS:** Metisiline dirençli koagulaz negatif stafilokok, **AMC:** Amoksisilin-klavunat, **SAM:** Ampisilin-sulbaktam, **CAZ:** Seftazidim, **CIP:** Siprofloksasin, **DOX:** Doksisiklin, **FLUK:** Flukonazol, **HBO:** Hiperbarik oksijen tedavisi, **KOL:** Kolistin, **KTO:** Kafa tabanı osteomiyeliti, **L- AMP B:** Lipozomal amfoterisin B, **MER:** Meropenem, **POS:** Posakonazol, **TEC:** Teikoplanin, **TGS:** Tigesiklin, **VAN:** Vankomisin, **VOR:** Vorikonazol

gösterici olabilir. Verilerimizle uyumlu bir şekilde tedavi progresyonu veya sonlandırma aşamasında görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra başlangıçta yüksek olan akut faz reaktanlarının tümünün, tedaviyi sonlandırma aşamasında normal sınırlar içinde olmasının morbidite açısından iyi bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (9, 16).

KTO tanısında ideal olan radyolojik olarak tutulan kemiğin patolojik incelemesinde osteomyelitin gösterilmesi (malignitenin dışlanması) ve kemik örneğinden mikroorganizmanın izole edilmesidir. Ancak pratikte radyolojik tutulumun olduğu hastalarda kulak akıntısı eşlik ediyorsa akıntı kültürü ile tedavi yönlendirilirken, yanıt alınamaması halinde biyopsi yapılmaktadır. Akıntının eşlik etmediği hastalarda ise daha erken dönemde derin doku biyopsisi alınmaktadır. Hastalarımızda en sık izole edilen etken literatürle uyumlu olarak *P. aeruginosa* olurken, bunu stafilokoklar ve *Candida* sp. izledi. Pürülan kulak akıntısından elde edilen etkenin kemikteki ile aynı olma olasılığı net değilse de, birçok çalışmada her iki örnek türü etken olarak kabul edilmiştir (10, 17, 18). Kulak akıntısında, flora üyesi olmayan *P. aeruginosa*'nın derin infeksiyonun etkeni olması muhtemel gibi görünürken, koagülaz-negatif stafilokok gibi deri flora üyelerine ise şüpheyle yaklaşılmalı ve doku örneği için girişimde bulunulmalıdır. Bu bilgiyi destekler şekilde *P. aeruginosa*'nın ürediği örneklerin %71.4'ü kulak sürüntüsü örneklerine ait olup duyarlılığa uygun olarak verilen tedaviyle cerrahi gereksinim olmadan tedavi edilebildi. Ancak doku veya sürüntü kültüründe koagülaz-negatif stafilokok üremesi olan hastaların tedavisine eklenen glikopeptid tedavisine rağmen yanıt sağlanamaması, bu etkenin etyolojideki yerinin sorgulanması gerektiğine işaret etmektedir. Aslında literatürde etkenin belirlenemediği durumlarda, etken sıklığı göz önünde bulundurulduğunda ampirik seçimde anti-*Pseudomonas* tedaviden sonra, antistafilokoksik antibiyotiklerin eklenmesi önerilirken (5), bu uygulama ile hastalarımızın tedavisine katkı sağlanamamıştır. Hastaların 9/16 (%56.3)'sı antifungal tedavi aldı. Etkene dayalı olanların yanı sıra, yarısına yakını anti-*Pseudomonas* ve antistafilokoksik antibiyotiklere yanıtsız olan olgulardı. Son dönemde etyolojide, fungal etkenlerin de daha sık bildirilmesiyle, maya veya küflerin de dikkate alınarak ampirik olmasa da, yanıtsız olgularda antifungal eklenmesi önerilmektedir (5). Antifungal eklenen hastaların tümünde klinik yanıtın alınmış olması anti-*Pseudomonas* tedaviden sonra, *S. aureus* saptanmadığı durumlarda, antifungal tedavinin eklenmesinin öne çıkan bir tedavi stratejisi olması gerektiğini düşündürmüştür.

Antimikrobik tedavinin yanı sıra cerrahi uygulamalar da KTO tedavisinde önemli bir yere sahiptir, ancak zaman içinde cerrahinin yeri gittikçe değişmiştir. Daha önceleri agresif cerrahi debridman ilk basamak tedavi olarak kabul edilirken, kemiğe geçişi iyi olan kinolon grubunun tedavide kullanılmasıyla cerrahiye gereksinim azalmıştır (5). Etkenin saptanamadığı hastalarda bile erken dönemde, sekel ve sekonder infeksiyonların engellenebilmesi için cerrahi müdahaleden kaçınılıp, *P. aeruginosa*'ya etkili ve uzun süreli intravenöz antibiyotik tedavisiyle hastaların iyileştirilebildiği gösterilmiştir (19). Ancak ne yazık ki nadir görülen KTO gözden kaçabilmekte, topikal ve kısa süreli oral tedaviler ile zaman kaybedilmektedir. Antibiyotik kullanımı etkenin izole edilme şansını azaltırken, majör cerrahi girişimler doku hasarına ve yeni etkenlerin eklenmesine yol açabilir. Çalışmamızda da cerrahi uygulanmasının sekellerle ilişkili bulunması, cerrahiden mümkün olduğunca kaçınılması fikrini desteklemektedir. KTO'de cerrahi girişimin ancak mutlak endikasyonda veya sadece örnek alınması amacıyla uygulandığında tedaviye olumlu katkı sağladığı bilinmelidir (1, 5). KTO'de tedavi süresiyle ilgili standard bir yaklaşım olmasa da genel olarak en az 6 haftalık parenteral, ortalama 3-6 ay arası süpresyon tedavisi önerilmekte ve fungal etyolojilerde bir yılı aşan tedavi uygulamaları bildirilmektedir (1, 5, 17). Ancak nadir görülen bir hastalık olması ve tedaviyi yönlendirecek kanıtları sağlayacak randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle bu olgularda antimikrobik tedavi süreçlerinin kişiselleştirilmesi gerektiği açıktır. İzlediğimiz KTO olgularında, infekte kemik sekestrelerinde bakterilerin canlılığını uzun süre sürdürebileceği düşüncesiyle ve klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla değerlendirilen tedavi yanıtı da göz önünde bulundurularak, ortalama 2.5 ay kadar uygulanan parenteral tedaviyi takiben, ortalama bir yıl kadar oral süpresyon tedavisi verildi. Hastalarımızın biri dışında hiçbirinde nüks olmaması, süpresyon tedavi süresinin uzun tutulmasıyla ilişkili olabilir. Ancak bu yaklaşımın

Tablo 3. Kafa Tabanı Osteomyeliti Hastalarının Sekelli İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Özellikler	Sekelsiz İyileşen KTO Hastaları (n=8)	Sekelli İyileşen KTO Hastaları (n=7)	*p* Değeri
Yaş, ortalama ±SD	66.87±7.54	65.28±5.76	0.647
Cins, erkek, n (%)	7 (87.5)	4 (57.1)	0.282
Diabetes mellitus, n (%)	7 (87.5)	6 (85.7)	1.000
Hipertansiyon, n (%)	2 (25.0)	6 (85.7)	**0.041**
Komorbidite sayısı, ortalama ±SS	1.6±0.7	2.1±1.0	0.307
Şikayet süresi, ay, ortalama ±SS	3.2±1.2	7.0±1.8	**0.003**
İki taraflı tutulum, n (%)	0 (0)	6 (85.7)	**0.001**
Kafa çifti tutulumu, n (%)	5 (62.5)	6 (85.7)	0.569
Birden fazla kafa çifti tutulumu, n (%)	3 (37.5)	6 (85.7)	0.119
Vasküler tromboz/inflamasyonu ve dura tutulumu, n (%)	2 (25.0)	7 (100)	0.007
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	4 (50.0)	3 (42.8)	1.000
P. aeruginosa (kinolon duyarlı), n (%)	4 (50.0)	0 (0)	0.077
Candida sp. veya *Aspergillus* sp	1 (12.5)	4 (57.1)	0.119
Farklı merkezde mastoidektomi, n (%)	1 (12.5)	5 (71.4)	**0.041**
Merkezimizde mastoidektomi, n (%)	2 (25.0)	2 (28.6)	1.000
Örnek alımı için cerrahi girişim, n (%)	3 (37.5)	2 (28.6)	1.000
Tedavi/örneklem için cerrahi girişim, n (%)	5 (62.5)	7 (100)	0.200
Hiperbarik oksijen tedavisi, n (%)	4 (50.0)	3 (42.8)	1.000
Hastane yatışı lökosit sayısı /mm^3, ortalama ±SS	10 250±2575	8800±2529	0.292
Hastane çıkışı lökosit sayısı /mm^3, ortalama ±SS	6925±1948	5628±2028	0.231
Hastane yatışı CRP, mg/L, ortalama ±SS	41.75±21.53	51.42±48.68	0.640
Hastane çıkışı CRP, mg/L, ortalama ±SS	12.33±9.87	10.85±12.92	0.810
Hastane yatışı sedimantasyon, mm/saat, ortalama ±SS	86.12±15.00	75.14±23.15	0.308
Hastane çıkışı sedimantasyon, mm/saat, ortalama ±SS	40.00±28.16	50.71±29.10	0.497
Tedavi sonu sedimantasyon, mm/saat, ortalama ±SS	14.66±13.89	39.60±13.16	**0.014**
Parenteral tedavi süresi, hafta, ortalama ±SS	8.75±1.83	10.57±1.81	0.076
Oral tedavi süresi, ay, ortalama ±SS	10.28±3.68	15.33±7.47	0.176
Takipte kalma süresi, ay, ortalama ±SS	17.00±11.22	23.57±14.64	0.380

doğru olup olmadığının anlaşılması için görüntülemelerle kısa sürede kesilen tedavi uygulaması ile uzun süreli süpresyon uygulanan tedavi rejimlerinin prospektif olarak planlanan çalışmalar ile irdelenmesi gerekmektedir. Tedavi süresini belirlemede, klinik iyileşmeye rağmen MR ve BT bulgularının aylarca devam etmesi nedeniyle, takipte her 6 haftada bir işaretli lökosit sintigrafisi ile aktivite sonlanana kadar tekrarını öneren uzmanlar olsa da, takipte kullanılacak görüntüleme yöntemleri hakkında henüz bir uzlaşı sağlanamamıştır (18, 20).

Uzun dönem takiplerinde, KTO olgularının %46.7'sinde işitme kaybı, dengesizlik, fasiyal paralizi gibi kalıcı sekellerin olduğu saptandı. Sekel için tanımlanan risk faktörlerinden biri hipertansiyondu. Çoğunluğunda aynı zamanda diabetes mellitus olan bu hastalarda, hipertansiyonun bozulmuş olan mikrovasküler dolaşımı daha da sorunlu hale getirmesi ve bunun da etkili tedaviyi ve doku iyileşmesini zorlaştırmış olabileceği düşünüldü. Literatürde bu konuda bilgi bulunamadı. Sekel için bulunanan bir diğer risk faktörü de hastaların başvuru şikayetlerinin süresiydi. Hastalığın tedavi edilmediği aylarla ifade edilen sürelerde infeksiyonun kontrolsüz bir şekilde ilerleyeceği, yaygınlaşacağı ve daha ciddi doku hasarı yapacağı açıktır. Jung ve ark. otojenik kafa tabanı osteomyelitlerin sonuçlarını irdeledikleri çalışmalarında başvuruda 90 günlük şikayet süresini, 50 günlük olana kıyasla kontrolsüz infeksiyon için anlamlı olarak saptamışlar (13). Benzer şekilde çift taraflı, vasküler veya dura tutulumu varlığında sekel sıklığının fazla bulunması da hastalığın tedavisinin gecikmesi ve infeksiyonun progresyonuyla ilişkilidir. Sudhoff ve ark. BT ve MR bulgularının yaygınlığını prognozla ilişkili olarak saptamasalar da, Lee SK ve ark. juguler foramen ve petröz apeks tutulumu-

nun prognozu etkilediği, Lee S ve ark. ise petröz kemiğin yanında bilateral tutulumun olmasının mortaliteyi doğrudan etkilediğini saptamışlar (12, 16, 21). Sekelli iyileşen hastalarımızda parenteral antibiyotikler de daha uzun süreyle uygulanmıştı. Aslında zaten daha komplike olan bu hastaların daha geç klinik yanıtları nedeniyle daha uzun süreli parenteral tedavi almaları olağan bir durumdur. Çalışmamızda tedavinin sonlandırılma aşamasında ESR'si normale dönmeyen ve ortalama 40 mm/saat olan hastalar ile normal sınırlar içinde olanlar arasında sekelli iyileşme açısından önemli bir fark olduğu görüldü (p=0.014). Bu hastalarda tedavi süresinin uzatılmasının sonucu değiştirip değiştirmeyeceği bilinmemekle birlikte, aslında zaten uzun süreli süpresyon tedavisi uygulanmış olan bu hastalarda, ısrarla düşmeyen ESR değeri varlığında infeksiyonun kontrol altına alınıp alınamadığı detaylı klinik, laboratuvar ve görüntülemelerle değerlendirilmelidir.

Tüm hastalar daha önce farklı merkezlerde KBB uzmanları tarafından değerlendirilmiş, %81.3'ü topikal ve/veya sistemik etkili antibiyotik tedavisi almış, %37.5 (6/16)'ine ise önceden KTO tanısıyla mastoidektomi ± fasiyal dekompresyon yapılmıştı. Tüm uygulamalara rağmen hastalığın kontrol edilemediği bu olgular, sekelli iyileşen hastaların %71.4'ünü oluşturmaktaydı. Cerrahi uygulamanın prognoza etkisinin olmadığını söyleyen çalışmanın aksine, takip ettiğimiz tüm hastalarda komplikasyon oranlarının yüksek olmasına rağmen, daha önce cerrahi yöntemler uygulanmış hasta grubunun daha çok sekelli iyileşmesinin nedeni, uygulanan cerrahi tekniğin yarattığı doku hasarının yanı sıra, işlem sonrası yeterli ve etkin tedavinin uygulanmamış olması ve merkeze gelene kadar uzun sürenin geçmiş olmasıyla ilişkili olabilir (16). Çalışmamızda istatiksel olarak anlamlı olmasa da sadece seftazidim ve siprofloksasinle tedavi edilebilen (kinolona duyarlı *P. aeruginosa* ile infekte) hastalarda sekel kalma olasılığının daha düşük olarak saptanması ilk tanı anında etkin, uygun dozda, uzun süreli ikili antibiyotik tedavisinin uygulanmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmıştır. İlk tanı anında yeterli ve uygun dozlarda tedavi edilmeyen *P. aeruginosa* infeksiyonlarında direnç gelişmesi çok olasıdır. Nitekim *P. aeruginosa* tanımlanmış hastalarımızın %28.5 (2/7)'inde kinolon direnci olup birinin sadece kolistine, diğerinin kolistine ve seftazidime duyarlı olması hastaların tedavi edilebilirliğini ciddi olarak tehlikeye sokmuştur. Le Clerc ve ark.'nın çalışmasında da KBB uzmanlık alanında kinolonların çok kullanılmasının bir sonucu olarak *Pseudomonas* spp.'de kinolon direncinin %25 olduğu bildirilmiştir (18). *Candida* sp. veya *Aspergillus* sp. ile infekte hastalarda belirgin anlam kazanmasa da daha yüksek oranda sekelli iyileştikleri görüldü. Bunun nedeni, daha yavaş ilerleyen mantar infeksiyonlarında etkenin daha geç saptanıyor olmasında kaynaklanıyor olabilir (22).

Çalışmamızda hastane içi mortalite olmayıp, 24 aylık takip sürecinde de KTO'ya bağlı bir mortalite görülmemiştir. Mortalite oranlarının son yıllarda düştüğü ifade edilse de KTO'de hala %30 oranında mortalite bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14, 23). Soudry ve ark. 57 olguluk ciddi hastadan oluşan seride 5 yıllık sağkalım oranının %55 olarak bildirirken, cerrahi geçirmiş geç olguların takip edildiği Ridder ve ark. çalışmasında ise ortalama 5 aylık takip süresince mortalite saptanmamış ve bunun nedeni olarak erken radikal cerrahi uygulaması gösterilmiştir (18, 24). Çoğu komplike olan hastalarımızda mortalite görülmemesine, olgularımızda antimikrobik tedavinin uygun ve yeterli şekilde yapılmasının, etkenin saptanamadığı ve ampirik tedaviyle progresyon saptanan olgularda ampirik antifungal tedavinin eklenmesinin ve sadece seçili olgularda radikal cerrahi uygulanmasının katkısı olabileceği düşünüldü. Ancak tüm çabalara rağmen hastaların komorbiditeleri ve ileri yaşları nedeniyle kardiak ve metabolik sorunlar sağkalım oranını etkileyebilmektedir. Komorbidite indeksi yüksek olan hastaların izlendiği bir çalışmada da 3 yıllık KTO spesifik sağkalım oranı %76 iken, total sağkalımın %57 olarak saptanması KTO dışındaki faktörlerin hastaların sağkalımını ciddi olarak etkilediğini göstermektedir (12).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Tek merkezde olması nedeniyle çalışmamıza az sayıda hasta dahil edilebilmiş, retrospektif olması nedeniyle de hastaların radyolojik görüntüleri ve tedavi sonu verileri ancak bakılabilen hastalarınkiyle sınırlı kalmıştır.

Hızlı ve doğru tedavi stratejileri uygulanmadığında KTO ciddi mortalite ve morbiditeyle sonuçlanabilmektedir. Etkenin saptanamadığı ve ampirik tedaviye yanıtsız KTO olgularında anti-*Pseudomonas* tedavilerin yanına, antistafilokok tedaviden ziyade, antifungal eklenmesinin hastaların tedavisine ciddi katkı sağlayabilmektedir. Sadece, koleksiyon gelişmesi gibi zorunlu olan durumlar ve doku örneği elde edilmesi dışında geniş cerrahi debridman uygulanmasının her hastada katkı sağlamadığı bilinmelidir. KTO olgularının erkenden tanınarak etkili, uygun dozda, yeterli doku konsantrasyonuna ulaşan antibiyotiklerle ve yanıtsız durumlarda eklenen antifungallerle yapılan, yılları bulabilen uzun süreli antimikrobik tedavisi yüz güldürücü sonuçlar verebilmektedir. KTO olgularının takip ve tedavisinin konusunda deneyimli cerrahların desteğiyle İHKM uzmanları tarafından yapılması, klinik sonuçların olumlu sonuçlanmasına katkı sağlayabilir.

Hasta Onamı

Retrospektif bir çalışma olup COVID-19 önlemleri çerçevesinde hastaların son durum ve onamları telefon aracılıyla sağlanmıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 22.01.2021 tarih ve 2021/97 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – S.B., S.Ş.Y.; Tasarım – S.B., S.Ş.Y.; Denetleme – S.B., A.Ç., S.Ş.Y., H.Ö., H.E.; Kaynak ve Fon Sağlama – S.B., O.E., A.B., O.Ö.; Malzemeler/Hastalar – O.E., S.B., H.E., H.Ö., O.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme – S.Ş.Y., O.E., S.B.; Analiz ve/veya Yorum – O.E., S.B., S.Ş.Y., A.Ç.; Literatür Taraması – S.B., O.E., A.B.; Makale Yazımı – S.B., A.B., S.Ş.Y. Eleştirel İnceleme – S.Ş.Y., A.Ç.,O.Ö., H.Ö., H.E.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Khan MA, Quadri SAQ, Kazmi AS, et al. A comprehensive review of skull base osteomyelitis: diagnostic and therapeutic challenges among various presentations. Asian J Neurosurg. 2018; 13(4): 959-970. [CrossRef]
2. Clark MP, Pretorius PM, Byren I, Milford CA. Central or atypical skull base osteomyelitis: diagnosis and treatment. Skull Base. 2009; 19(4): 247-54. [CrossRef]
3. Mortazavi MM, Khan MA, Quadri SA, et al. Cranial osteomyelitis: A comprehensive review of modern therapies. World Neurosurg. 2018; 111: 142-153. [CrossRef]
4. Grandis JR, Branstetter BF 4th, Yu VL. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. Lancet Infect Dis. 2004; 4(1): 34-9. [CrossRef]
5. Johnson AK, Batra PS. Central skull base osteomyelitis: an emerging clinical entity. Laryngoscope. 2014; 124(5): 1083-7. [CrossRef]
6. Di Lullo AM, Russo C, Grimaldi G, et al. Skull base fungal osteomyelitis: a case report and review of the literature. Ear Nose Throat J. 2020: 145561320936006. [CrossRef]

7. Stodulski D, Kowalska B, Stankiewicz C. Otogenic skull base osteomyelitis caused by invasive fungal infection. Case report and literature review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006; 263(12): 1070-6. [CrossRef]
8. Chapman PR, Choudhary G, Singhal A. Skull base osteomyelitis: a comprehensive imaging review. AJNR Am J Neuroradiol. 2021; 42(3): 404-413. [CrossRef]
9. Patmore H, Jebreel A, Uppal S, Raine CH, McWhinney P. Skull base infection presenting with multiple lower cranial nerve palsies. Am J Otolaryngol. 2010; 31(5): 376-80. [CrossRef]
10. Özer F, Pamuk AE, Atay G, Parlak Ş, Yücel T. Skull base osteomyelitis: comprehensive analysis and a new clinicoradiological classification system. Auris Nasus Larynx. 2021; 24: S0385-8146(21)00064-X. [CrossRef]
11. Auinger AB, Dahm V, Stanisz I, Schwarz-Nemec U, Arnoldner C. The challenging diagnosis and follow-up of skull base osteomyelitis in clinical practi*ce*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021. Epub ahead of print. [CrossRef]
12. Lee S, Hooper R, Fuller A, Turlakow A, Cousins V, Nouraei R. Otogenic cranial base osteomyelitis: a proposed prognosis-based system for disease classification. Otol Neurotol. 2008; 29(5): 666-72.
13. Jung DJ, Hong J, Cho HJ, Yoo MH, Lee KY. Clinical outcomes of otogenic skull base osteomyelitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020. Epub ahead of print. [CrossRef]
14. Mani N, Sudhoff H, Rajagopal S, Moffat D, Axon PR. Cranial nerve involvement in malignant external otitis: implications for clinical outcome. Laryngoscope. 2007; 117(5): 907-10. [CrossRef]
15. Arsovic N, Radivojevic N, Jesic S, Babac S, Cvorovic L, Dudvarski Z. Malignant otitis externa: causes for various treatment responses. J Int Adv Otol. 2020; 16(1): 98-103. [CrossRef]
16. Lee SK, Lee SA, Seon SW, et al. Analysis of prognostic factors in malignant external otitis. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2017; 10(3): 228-235. [CrossRef]
17. Ridder GJ, Breunig C, Kaminsky J, Pfeiffer J. Central skull base osteomyelitis: new insights and implications for diagnosis and treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015; 272(5): 1269-76. [CrossRef]
18. Le Clerc N, Verillaud B, Duet M, Guichard JP, Herman P, Kania R. Skull base osteomyelitis: incidence of resistance, morbidity, and treatment strategy. Laryngoscope. 2014; 124(9): 2013-6. [CrossRef]
19. Djalilian HR, Shamloo B, Thakkar KH, Najme-Rahim M. Treatment of culture-negative skull base osteomyelitis. Otol Neurotol. 2006; 27(2): 250-5. [CrossRef]
20. Chawdhary G, Pankhania M, Douglas S, Bottrill I. Current management of necrotising otitis externa in the UK: survey of 221 UK otolaryngologists. Acta Otolaryngol. 2017; 137(8): 818-822. [CrossRef]
21. Sudhoff H, Rajagopal S, Mani N, Moumoulidis I, Axon PR, Moffat D. Usefulness of CT scans in malignant external otitis: effective tool for the diagnosis, but of limited value in predicting outcome. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008; 265(1): 53-6. [CrossRef]
22. Parize P, Chandesris MO, Lanternier F, et al. Antifungal therapy of Aspergillus invasive otitis externa: efficacy of voriconazole and review. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(3): 1048-53. [CrossRef]
23. Blyth CC, Gomes L, Sorrell TC, da Cruz M, Sud A, Chen SC. Skull-base osteomyelitis: fungal vs. bacterial infection. Clin Microbiol Infect. 2011; 17(2): 306-11. [CrossRef]
24. Soudry E, Hamzany Y, Preis M, Joshua B, Hadar T, Nageris BI. Malignant external otitis: analysis of severe cases. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 144(5): 758-62. [CrossRef]